



TITLE:

喘息治療薬Tranilastによる膀胱炎 の4例

AUTHOR(S):

西田, 亨; 草階, 祐幸; 大越, 隆一

CITATION:

西田, 亨 ...[et al]. 喘息治療薬Tranilastによる膀胱炎の4例. 泌尿器科紀要
1985, 31(10): 1813-1817

ISSUE DATE:

1985-10

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/118624>

RIGHT:

喘息治療薬 Tranilast による膀胱炎の4例

国家公務員等共済組合連合会斗南病院泌尿器科 (科長: 西田 亨)

西	田	亨
草	階	佑幸
大	越	隆一

FOUR CASES OF CYSTITIS INDUCED BY THE
ANTI-ALLERGIC DRUG TRANILAST

Tohru NISHIDA, Yuko KUSAKAI and Ryuichi OGOSHI

*From the Department of Urology, Tonan Hospital**(Chief: Dr. T. Nishida)*

First, the cases of two patients with intractable cystitis are presented.

The first case was a 72-year old man who was admitted to our clinic with bladder symptoms (pollakisuria, pain on urination, hematuria and so forth) for about one month. These symptoms were not relieved by several kinds of antibiotic therapy. For the previous three months he had been suffering from asthma bronchiale. Rizaben® (tranilast) was administered for more than two months. An excretory urogram showed normal renal function, but a small bladder with trabeculation. Voiding cystourethrograms revealed bilateral VUR. Cystoscopy disclosed remarkable red areas in the bladder mucosa. A bladder biopsy was done and the pathological finding was cystitis chronica. Intravesical installation of AgNO₃, steroid administration, anti-histamic and anti-allergic therapy did not resolve these symptoms. However, Chinese medicines (Chorêto and Ryutanshakantō) were effective.

The second case was a 39-year old woman who visited our clinic complaining of bladder symptoms with hematuria for more than two months. In the past, she had suffered from asthma bronchiale. Rizaben® (tranilast) was administered for three months. On cystoscopic examination, a small amount of intravesical coagula and erythematous, edematous areas with petechiae, were observed. The intravesical installation of AgNO₃, anti-histamic and antiallergic therapy and γ -globulin were not effective, but Chinese medicine was effective.

Two other cases of cystitis due to Rizaben® are presented briefly.

Including our cases, 24 cases of cystitis chronica or eosinophilic cystitis due to Rizaben® have been reported recently. These cases were analyzed by sex, age, symptoms, urinalysis and so forth.

Key words: Tranilast, Cystitis chronica

緒 言

アレルギー性疾患の治療剤である Rizaben® (一般名 tranilast) は、肥満細胞からのヒスタミンや、SRS-A といった Chemical mediator の遊離を抑制することにより、気管支喘息に薬効を示すとされ、そ

の経口投与により気管支喘息の予防的治療を可能にした薬剤として1982年8月より内科、小児科領域を中心に広く処方されているが、最近その副作用として難治性膀胱炎をおこすことが知られてきたが、いまだ一般医にこの副作用が広く知られているとはいえない。

私達もこの薬剤が原因と思われる難治性膀胱炎の4

例を経験したので報告する。

症 例

症例1 72歳 男子

1983年1月中旬から排尿時疼痛が出現。某医で膀胱炎として治療を受けたが改善なく、その後抗生剤服用が原因と思われる肝障害で黄疸を併発。中毒性肝炎として治療中に、膀胱刺激症状が悪化し、同年2月4日当科に紹介された。

既往歴：気管支喘息で1982年12月8日より Riza-

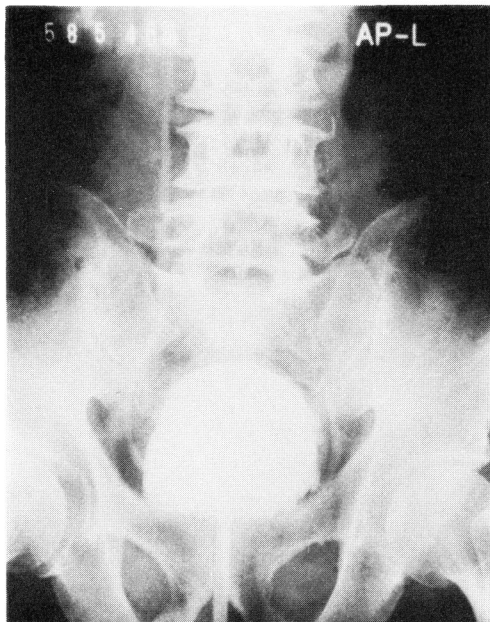


Fig. 1. 症例1 排泄性尿路造影像

ben® III (tranilast として 300 mg) を連日服用していた。

現症：触診上前立腺はやや硬く軽度腫大していた。

尿所見：蛋白(+)で、無菌性血膿尿を示した。

膀胱鏡所見：粘膜全体の発赤が著明で、前立腺は軽度膀胱内に突出していた。なお膀胱容量は 100 ml 以下、残尿は 45 ml であった。

入院時検査所見：中等度の貧血と肝機能障害および軽度 BUN の上昇がみられたが、尿細胞診、尿一般培養および結核菌培養はいずれも陰性であった。一般検血の血液像で好酸球増多はみられなかった。

IVP 所見：腎排泄機能・形態は正常であったが、その膀胱像は肉柱形成が強く (Fig. 1), 排尿時造影で両側膀胱尿管逆流を認めた。

入院後の経過：排尿回数は、最高1日36回と極度の頻尿であったが、膀胱腔内に Aminoglucoside 系抗生剤 (GM, AMK) を注入し、漸次頻尿は軽減し、1日15回程度となったため25日目に退院したが、退院9日目に再度激しい頻尿のため再入院した。

膀胱試切で、組織学的には lymphocyte, plasmocyte の浸潤が主体で、eosinophils の infiltration もみられたが、慢性膀胱炎と診断された (Fig. 2)。

再入院後、硝酸銀の膀胱内注入、砒素剤 (マファルゾール 2号)、強力ネオミノファーゲン C の静注を続け、さらに漢方薬 (猪苓湯および竜胆瀉肝湯) の内服を併用し頻尿は改善したが、正常な自排尿状態には至らなかった。

症例2 39歳 女子

1983年3月上旬、血尿をともなう膀胱刺激症状で、某泌尿器科を受診。膀胱炎の診断のもと、約20日間入

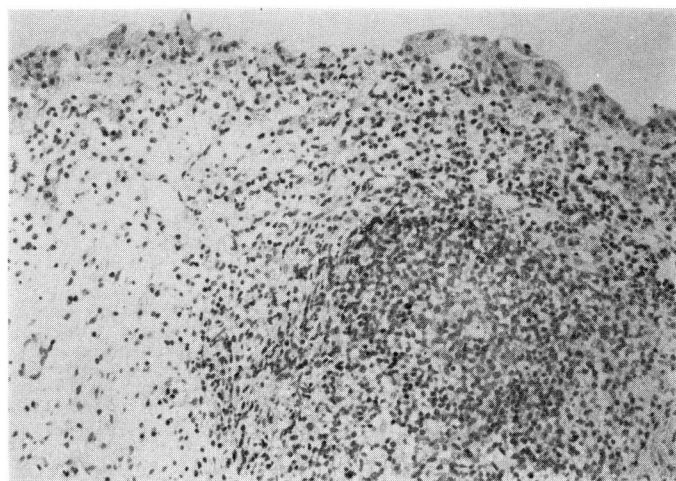


Fig. 2. 症例1 組織像 (H.E. 染色, ×40)

院治療した。しかし同年4月25日、膀胱刺激症状再発のため、5月10日、当科に紹介された。

既往歴：気管支喘息のため、steroid hormon を服用していたが、1983年2月7日より、Rizaben® III (tranilast として 300 mg) を併用していた。

現症：とくに著変をみず

尿所見：蛋白(+)、血膿尿で、自排尿のためか桿菌を認めた。

膀胱鏡所見：粘膜のいちじるしい発赤と浮腫がみられ、膀胱容量は 100 ml 以下であった。

入院時一般検査所見：一般検血の血液像で、軽度の好酸球増多(7%)がみられ、CRP (+)、尿細胞診・尿一般培養および結核菌培養はいずれも陰性であった。ヨード過敏症のため腎シンチとレノグラムを施行し、腎排泄機能形態は正常で、尿流停滞もみられなかったが、排尿時造影で両側の膀胱尿管逆流がみられた。

入院後の経過：1日30回以上の頻尿と膀胱テネシスのため、マーカインあるいは、キシロカインを膀胱外腔に持続注入した。

膀胱試切の組織所見は症例1と同様、lymphocyte, plasmocyte を主とした細胞浸潤で、specific な所見はみられず、慢性膀胱炎と診断された。

硝酸銀の膀胱腔内注入、強力ネオミノファーゲンC、 γ -globulin 製剤の静注および漢方薬を併用し約2カ月の入院治療で膀胱刺激症状は改善した。しかし完治には至らなかった。

この2症例は、1984年4月、気管支喘息治療薬のRizaben® (一般名 tranilast) に基因する難治性膀胱炎と推定されたため、ただちに患者に連絡をとり、この薬剤の服用を中止させた結果、1カ月以内に症状はすべて消失した。

症例3 73歳 女子

1970年来、気管支喘息として加療していたが、1984年1月より頻尿があり、最近血膿尿をきたしたとのことで、1984年8月1日当院内科より紹介された。

尿所見：蛋白(+), 無菌性血膿尿

膀胱鏡所見：前記2症例とほぼ同様

IVP 所見：正常

ただちに内科の処方内容を調べ、Rizaben® が含まれていたため、内服を中止した。

1週後の尿所見と膀胱鏡所見はほぼ正常で、2週後に膀胱刺激症状はまったく消失した。なおこの症例の血清 IgE は、180 IU/ml (正常 400 IU/ml 以下)であった。

症例4 75歳 男子

1984年8月より、頻尿、排尿痛があり、数カ所の泌尿器科医に治療を受けるも改善なく、同年11月21日当科初診す。

尿所見：蛋白(+), 無菌性血膿尿、残尿は、115 ml.

X-P 上中等度の前立腺肥大を認めたため検査後の出血を恐れてあえて膀胱鏡は施行しなかった。

既往歴：5~6年前から気管支喘息があることを知り、某内科医の処方内容をチェックしたところ、Rizaben® III を内服していた。ただちに服薬を中止して1週間後、尿所見はまったく正常となり、膀胱刺激症状も消失した。なお Paraprost および Eviprost の服薬で3週後に残尿は 24 ml となった。

考 察

Rizaben® (tranilast) が原因と考えられる膀胱炎症例は、平野¹⁾により eosinophilic cystitis として報告された39歳、男子例が最初と思われる。

その後この1例を含む11例が、tranilast による膀胱炎症状として、1983年10月、厚生省医薬品副作用情報に掲載されている。

その後われわれの渉猟しえた限りでは、三浦ら²⁾が2例、信野ら³⁾が7例を報告している。

今回われわれの4症例を加えた計24例^{1-3,5)}について、その副作用の内容に検討を加えてみた。

年齢は37歳から79歳におよび、平均年齢は48歳で、男子10例、女子14例、原疾患は中等症以上の気管支喘息がおもであるが、ほかに肺気腫の1例が含まれている。

投与量はおおむね1日 200 mg から 300 mg で、膀胱炎様症状は比較的初秋から冬期にかけて発症し、一般の膀胱炎と同様に、寒冷による血流障害も二次的誘因と考えられる。

服薬開始から症状発現までの期間は、最短10日から最長9カ月におよび、かなり個人差がみられる。

尿所見は、記載のあるものでは、ほとんど無菌性膿尿ないし血膿尿で、膀胱鏡所見は、発赤・浮腫状隆起を主体とするが、なかには膀胱腫瘍(とくに carcinoma in situ)との鑑別がつきにくい症例もみられる³⁾。

予後は良好で、服薬を中止すれば、ほぼ1カ月前後で症状は消失している。

なお末梢血好酸球増多症は、原疾患がアレルギー性疾患の気管支喘息であるにもかかわらず、約半数にその所見を欠いている。

Cyclophosphamide の尿中代謝産物による出血性

膀胱炎の発生のごとく、医薬品によるアレルギー性機序以外の膀胱に対する障害作用は皆無ではない。したがって、tranilastによる膀胱炎様症状の機序を解明するため、キッセイ薬品工業株式会社中央研究所において、数種の動物実験がおこなわれてきたが、現在 tranilast およびその主要尿中代謝物には、膀胱粘膜への直接障害作用は認められていない^{4,6,7)}。

しかし tranilast の副作用 発現患者の臨床所見から、薬剤アレルギーを示唆する症例もみられるため、患者の新鮮血のリンパ球を分離培養し、tranilast およびその代謝産物 (tranilast が脱メチル化され、さらに硫酸抱合したもの) によるリンパ球幼若化の有無を健康人と比較検討した。その結果、薬物アレルギーを完全には否定できなかったが、これらの物質によるウサギや、モルモットを使用した皮膚一次刺激試験、皮膚感作性試験では、両物質がアレルギー反応を惹起する可能性は低いと結論されており^{8,9)}、なおその機序は、明確にはされていない。

Tranilast に基因する膀胱炎は、膀胱生検上、その粘膜下に著明な好酸球浸潤を示す eosinophilic cystitis type¹⁾ と、中等度の好酸球浸潤はみられるが、非特異的な膀胱炎の所見をでないもの^{2,3)} とあるが、この違いは発病から生検に至るまでの期間にもよると思われる。

すなわち tranilast が喘息発作の予防的効果を発揮するまでに、少なくとも2～4週間の投与が必要とされているので²⁾、今までの報告では tranilast は通常数か月間投与されていることが多い。そのためか症状が発現したときには、eosinophilic cystitis の急性期に認められる粘膜の浮腫や著明な好酸球浸潤は、すでに慢性炎症像や多量の線維化により置換されてしまい¹⁰⁾、膀胱生検上は、eosinophilic cystitis としての特異的な所見が得られないのであろう。

Eosinophilic cystitis の補助的診断として、好酸球増多血症を指摘するものもあるが¹⁰⁾、tranilast は喘息の治療薬であるため、このアレルギー性疾患に由来する好酸球増多血症も考慮されなければならない。同様に補助診断のひとつとされる尿中の好酸球増加や、血清 IgE の上昇^{11,12)} も、原疾患の影響を無視することはできない。また単に膀胱生検の組織所見で、好酸球増多を認めたとしても、今まではどの程度の好酸球の浸潤で、eosinophilic cystitis と診断するのか、一定の条件下で好酸球数を規定したものはなかった。

この点に疑問を持った山田ら¹³⁾ は、最近 eosinophilic cystitis の5例を non specific cystitis と比較検討した結果、eosinophilic cystitis では生検上

好酸球が増加している部位では光顕による200倍拡大で、その5視野を観察し、1視野平均の好酸球数は、20～50個の範囲にあり、全円形細胞数における好酸球の割合が50%以上であったと述べ、eosinophilic cystitis の診断のひとつの規準を示した。

今後 eosinophilic cystitis と診断するためには、前述のごとく組織の好酸球を一定の規準のもとで算定するとともに、免疫複合体沈着の証明、局所に対するアレルギーの皮内テストの結果などを重視すべきであろう²⁾。

tranilast によって発症する膀胱炎は一般に難治性であり、ときに膀胱腫瘍 (とくに carcinoma in situ) との鑑別も困難なものがあり³⁾、事実 over treatment に至った症例もあると聞いている。とくに北海道のような広い地域では、過疎地の一般医には早期に医薬品副作用情報がおよばぬ懸念もあり、三浦ら²⁾ も強調するごとく喘息などのアレルギー疾患の患者で膀胱炎症状を訴えた場合、必ず服用薬のチェックをおこなうべきである。

結 語

喘息治療薬の tranilast が原因と考えられる膀胱炎の4例を簡単に報告し、自験例を含め本邦の24例について若干の文献的考察を加えた。

本論文の要旨は、第272回日本泌尿器科学会北海道地方会において報告した。

文 献

- 1) 平野章治・小橋一功・山口洋一・上木 修・小泉久志・徳永周二・島村正喜・大川光央・久住治男：Eosinophilic cystitis の2例。泌尿紀要 29：1329～1337, 1983
- 2) 三浦 猛・菅原 敏道・福島 修司：喘息治療薬 Tranilast が原因と考えられる膀胱炎の2例。臨泌 38：891～894, 1984
- 3) 信野祐一郎・山崎秀博・坪 俊輔・熊谷 章・坂下茂夫・小柳 知彦：トラニラスト (リザベン[®]) 服用中に併発した難治性膀胱炎症例。第49回日本泌尿器科学会東部連合地方会口演予稿集。臨泌投稿中。
- 4) 西垣敏明・百瀬泰紀・尾曾清博・伊坂哲男・伊佐治正幸・池田 滋・岩垂正矩・重松秀一：トラニラスト (N-5[†]) の膀胱粘膜障害性試験。キッセイ薬品工業株式会社社内資料。
- 5) 医薬品副作用情報：トラニラストによる膀胱炎様

- 症状. 日本薬剤師会雑誌 **35**: 1320~1322, 1983
- 6) 西垣敏明・百瀬泰紀・尾曾清博・伊坂哲男・伊佐治正幸・池田 滋・岩垂正矩・重松秀一: トラニラスト (N-5') の膀胱粘膜障害性試験—第2報—. キッセイ薬品工業株式会社社内資料.
- 7) 渡辺満男・山田龍彦・岩垂正矩・油井泰雄・信太隆夫: リザベン® 服用喘息患者の尿中代謝物の検討. キッセイ薬品工業株式会社社内資料.
- 8) 西山雅彦・内藤 惇・岩垂正矩: リザベン® 投与による副作用発現患者におけるリンパ球幼若化試験. キッセイ薬品工業株式会社社内資料.
- 9) 西垣敏明・百瀬泰紀・伊坂哲男・伊佐治正幸・池田 滋・岩垂正矩: N-5' およびその代謝物 N-3-S の皮膚一次刺激性試験および皮膚感作性試験. キッセイ薬品工業株式会社社内資料.
- 10) Hellstrom HR, Davis BK and Shonnard JW: Eosinophilic cystitis: A study of 16 Cases. *Am clin Pathol* **72**: 777~784, 1979
- 11) Frensilli FJ, Sacher EC and Keagan GT: Eosinophilic cystitis: Observations on etiology. *J Urol* **107**: 595~596, 1972
- 12) Kessler WO, Clark PL and Kaplan GW: Eosinophilic cystitis. *Urol* **6**: 499~501, 1975
- 13) 山田哲夫・田口裕功: 好酸球性膀胱炎の臨床研究 その1 好酸球性膀胱炎の定義に関する検討. 1 好酸球浸潤に関する組織学的検討. 泌尿紀要 **30**: 1781~1784, 1984

(1985年2月6日受付)